

Вторичная гипероксалурия у детей: терапевтический потенциал пре- и пробиотиков

А.Н. Обухова, О.В. Халецкая

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

The secondary hyperoxaluria in children: the therapeutic potential of prebiotics and probiotics

A.N. Obukhova, O.V. Khaletskaya

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Цель работы состояла в представлении современных данных о способности про- и пребиотических препаратов предупреждать формирование вторичной гипероксалурии у детей. Для этого проведен анализ данных литературы с обобщением результатов оригинальных исследований, касающихся способности про- и пребиотиков предупреждать развитие и снижать выраженность лабораторных проявлений вторичной гипероксалурии путем улучшения состояния кишечной микрофлоры, участвующей в деградации оксалатов. Показана способность *Oxalobacter formigenes*, *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp. участвовать в метаболизме оксалатов, снижать экскрецию оксалатов с мочой, тем самым уменьшая выраженность лабораторных проявлений вторичной гипероксалурии. Представлена возможность терапевтической коррекции заболевания путем улучшения состояния кишечной микрофлоры как препаратами пробиотического действия, содержащими в своем составе штаммы *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp., так и пребиотическими средствами. Сделан вывод, что внедрение в терапию вторичной гипероксалурии препаратов, нормализующих состояние кишечной микрофлоры (про- и пребиотиков), поможет рационализировать тактику ведения пациентов и поспособствует уменьшению проявлений вторичной гипероксалурии.

Ключевые слова: дети, вторичная гипероксалурия, микрофлора кишечника, пробиотики, пребиотики.

Для цитирования: Обухова А.Н., Халецкая О.В. Вторичная гипероксалурия у детей: терапевтический потенциал пре- и пробиотиков. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(2): 35–40. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-35-40

The article presents modern data on the use of probiotic and prebiotic drugs to prevent the formation of secondary hyperoxaluria in children. The authors analyzed the literature data and generalized the available results of original studies on the use of probiotics and prebiotics to prevent the development and to reduce the laboratory manifestations of secondary hyperoxaluria by improving the state of the intestinal microflora involved in the degradation of oxalates. They demonstrated the ability of *Oxalobacter formigenes*, *Lactobacillus* spp. and *Bifidobacterium* spp. bacteria to participate in the metabolism of oxalates, to reduce the excretion of oxalates with the urine, thereby reducing the laboratory manifestations of secondary hyperoxaluria. The article shows the therapeutic correction of the disease by improving the state of the intestinal microflora with both probiotic preparations containing *Lactobacillus* spp. and *Bifidobacterium* spp. strains and prebiotic agents. The drugs that normalize the state of the intestinal microflora (probiotics and prebiotics) help to rationalize the management of patients with secondary hyperoxaluria and to reduce the manifestations of secondary hyperoxaluria.

Key words: children, secondary hyperoxaluria, intestinal microflora, probiotics, prebiotics.

For citation: Obukhova A.N., Khaletskaya O.V. The secondary hyperoxaluria in children: the therapeutic potential of prebiotics and probiotics. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2021; 66:(2): 35–40 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-35-40

В современной педиатрии проблема обменной нефропатии весьма актуальна в связи с большой долей данной патологии в структуре нефрологических заболеваний детского возраста [1]. Обменная (дисметаболическая) нефропатия представляет собой полигенно наследуемую (мультифакторную) нефропатию, связанную с нарушением обмена щавелевой кислоты и проявляющуюся в условиях генетически детерминированной нестабильности цитомембран [2]. Главным клиническим проявлением обменной нефропатии служит кристаллурия, в боль-

шинстве случаев носящая оксалатно-кальциевый характер (68–71% в структуре кристаллурии) [3].

Согласно классификации выделяют первичную гипероксалурию – генетически обусловленное нарушение метаболизма глиоксиловой кислоты – и вторичную гипероксалурию, наиболее часто встречающуюся в клинической практике и представляющую собой вторичные тубулярные синдромы, сопровождающиеся кристаллуриями [2–4]. В патогенезе вторичной гипероксалурии доминируют два пути, приводящие к нарушению оксалатного обмена.

Экзогенный путь нарушения метаболизма оксалата обусловлен особенностями питания, т.е. алиментарными факторами. При избыточном употреблении продуктов с высокой оксалатной плотностью формируется алиментарная гипероксалурия. Однако на долю оксалата, попавшего в организм экзогенным путем, в сыворотке крови приходится лишь 30% [5].

© Обухова А.Н., Халецкая О.В., 2021

Адрес для корреспонденции: Обухова Анна Николаевна – асп. кафедры госпитальной педиатрии Приволжского исследовательского медицинского университета, ORCID: 0000-0002-8070-5785
e-mail: obukhovaanna@mail.ru

Халецкая Ольга Владимировна – д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Приволжского исследовательского медицинского университета, ORCID: 0000-0002-8531-3174
603950, БОКС-470, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

Эндогенное образование оксалата происходит при ишемии почечной ткани, активации эндогенных или бактериальных фосфолипаз, а также вследствие воздействия мембранотоксичных соединений [5, 6]. При этом происходит распад фосфолипидов клеточных мембран и образование оксалата через каскад биохимических реакций. Оксалат эндогенного происхождения превалирует в сыворотке крови (до 70%) [5].

В последнее время в литературе большое внимание в генезе оксалатно-кальцевой кристаллурии отводится кишечной микробиоте, участвующей в деградации оксалатов [7–10]. Известно, что кишечная микрофлора играет одну из ключевых ролей в поддержании здоровья человека через воздействие на метаболические процессы [11, 12]. При исследовании колонизации кишечника некоторыми бактериями была показана прямая зависимость экскреции оксалата с мочой от содержания бактерий тех или иных родов. В просвете кишечника оксалаты могут разрушаться под воздействием некоторых микроорганизмов, в частности *Oxalobacter formigenes*, который проявляет симбиотические отношения с организмом человека путем снижения абсорбции оксалатов в просвете кишечника с дальнейшим уменьшением их концентрации в моче [13, 14].

В настоящее время обсуждается потенциальная роль и других микроорганизмов в кишечной деградации оксалатов, в том числе *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp. [8, 15, 16]. Зарубежные исследователи изучали способность *Lactobacillus* spp. к деградации оксалата с целью профилактики образования оксалатно-кальцевых камней у крыс. Показано достоверное снижение уровня экскреции с мочой оксалатов в группе крыс, которые получали *Lactobacillus* spp. [17].

Вклад *Bifidobacterium* spp. изучали на мышах. Кишечник двух групп мышей заселяли *B. animalis* и *B. adolescentis*. Снижение экскреции оксалата с мочой происходило за счет внутрипросветной деградации оксалата и отмечалось в обеих группах мышей [16]. Представленные исследования подтверждают способность *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus* spp. к метаболизму оксалата.

Формировании кишечной микрофлоры в детском возрасте

Известно, что заселение кишечника бактериальной флорой происходит еще до рождения, когда плод заглатывает содержащую микроорганизмы амниотическую жидкость. Основным источником бактерий для новорожденного ребенка служит вагинальная, кишечная и кожная микрофлора матери, которая попадает в организм ребенка при прохождении через родовые пути и при первых контактах. Процесс нормальной колонизации кишечника может быть нарушен вследствие оперативного родоразрешения,

отсутствия грудного вскармливания, использования антибиотиков в неонатальном периоде [11, 12, 18].

У детей, появившихся на свет в результате кесарева сечения, в составе кишечной микрофлоры доминируют анаэробные бактерии (в частности, *Clostridium difficile*), что достоверно связано с повышенным риском развития у таких детей аллергических заболеваний и метаболических нарушений [19]. Естественные роды приводят к лучшему заселению кишечника новорожденного микроорганизмами родов *Bacteroides* и *Bifidobacterium* [12, 20]. Грудное вскармливание также способствует увеличению в кишечнике количества *Bifidobacterium* spp. и разнообразию его микробного пейзажа в целом [12, 20, 21].

В процессе колонизации кишечника бактериями формируются две неидентичные между собой флоры: пристеночная и полостная. Наибольший интерес представляет пристеночный микробиотоп, в котором сосредоточена основная масса индигенной микрофлоры. Именно в нем возникают симбиотические взаимодействия организма человека с бактериями [17].

Микробиом человека резко меняется в интервале от рождения до двухлетнего возраста. К 2–3 годам жизни формирование микробиоты кишечника, как правило, завершается и соответствует таковой у взрослого человека [22].

Однако качественный и количественный состав микрофлоры может изменяться в зависимости от возраста (младенческий и старческий), климатогеографических условий, диеты (с дефицитом пищевых волокон и избытком рафинированных продуктов), приема антибактериальных препаратов, воздействия бытовых и промышленных загрязнителей, наличия физического и эмоционального стресса, а также благодаря влиянию многих эндогенных факторов [11, 19, 22–24]. В связи с изменчивостью состава кишечной микрофлоры возрастает интерес к клиническому использованию про- и пребиотических препаратов, способствующих поддержанию ее стабильности [25, 26].

Таким образом, механизм участия кишечной микробиоты в деградации оксалатов видится основополагающим в разработке нового подхода к терапии вторичной гипероксалурии с позиции использования пре- и пробиотиков [10].

Применение про- и пребиотических средств для коррекции вторичной гипероксалурии

Термином «пробиотики» называют иммунобиологические препараты, содержащие культуру живых непатогенных бактерий (представителей нормальной микрофлоры кишечника человека) и предназначенные для коррекции качественного и количественного состава микрофлоры кишечника в случае ее нарушения [22]. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при употреблении

в необходимом количестве оказывают благоприятное воздействие на здоровье организма хозяина [26, 27]. В настоящее время они могут использоваться без возрастных ограничений, их побочные эффекты крайне редки [28].

По данным Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных препаратов США (FDA), Организации по продуктам питания и сельскому хозяйству ООН (FAO), пробиотические препараты являются безопасными, имеют статус GRAS (generally recognized as safe) и, как следствие, могут широко использоваться в фармацевтической и пищевой промышленности [29]. Известно, что их применение ведет к изменению состава кишечной микрофлоры. Наиболее достоверно доказаны следующие функции пробиотиков: антимикробная и защитная, проявляющаяся в усилении барьерной функции кишечного эпителия и модулировании иммунного ответа организма хозяина [30].

В той или иной ситуации назначение пробиотика может быть эффективным лишь при правильной идентификации микроорганизма на уровне вида и штамма. «Золотой стандарт» в верификации штамма — определение последовательности генома. Это позволяет получить информацию о безопасности и функциональных свойствах данного штамма [26].

Наиболее информативным и удобным в практическом использовании видится метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Суть этого метода состоит в комплементарном достраивании участка геномной ДНК или РНК возбудителя, осуществляемом *in vitro* с помощью фермента термостабильной ДНК-полимеразы. Данный метод обладает высокой специфичностью, эффективностью в обнаружении сложнокультивируемых анаэробных бактерий и точностью при определении количественного соотношения определяемых микроорганизмов [31–33]. Использование метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени позволяет дать информацию о состоянии наиболее важной пристеночной резидентной микрофлоры. Таким образом, именно идентификация микроорганизмов служит первым шагом в выборе потенциальных пробиотиков [34, 35].

Следует отметить, что симбиотические взаимоотношения возникают на уровне штаммов, а не видов микроорганизмов. Известно, что штаммы, принадлежащие к родам *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Bifidobacterium* и *Propionibacterium*, проявляют симбиоз во взаимоотношениях друг с другом [36].

В опытах *in vitro* подтверждена эффективность четырех бактериальных штаммов в лечении гипероксалурии: *L. plantarum* PBS067, *L. acidophilus* LA-14, *B. breve* PBS077, *B. longum* PBS078 [37, 38]. Однако штаммы *Lactobacillus* spp. (преимущественно *L. acidophilus*) были более эффективны, чем *Bifidobacterium* spp., в деградации оксалатов [38].

Некоторые штаммы пробиотиков, например *S. thermophilus*, способны создавать бескислородные условия, которые позволяют анаэробным бактериям (*Bifidobacterium* spp.) размножаться на поверхности слизистой оболочки кишечника, а также сохранять жизнеспособность при прохождении через желудочно-кишечный тракт [36]. Следовательно, для успешной колонизации кишечника экзогенными микроорганизмами необходимы создание симбиоза и синергического эффекта между различными штаммами и снижение антагонистической активности собственной (эндогенной) флоры кишечника против «чужеродных» штаммов.

Однако некоторые исследователи ставят под сомнение способность пробиотических микроорганизмов приживаться в кишечнике на длительный срок, так как состав индигенной микрофлоры определен генетически и основан на иммунных взаимодействиях с макроорганизмом. Следовательно, простого заселения кишечника чужеродными микроорганизмами недостаточно для проявления их функции в полной мере [39]. К тому же под агрессивным действием желудочного сока и содержащейся в нем соляной кислоты, желчных кислот и пищеварительных ферментов степень выживаемости экзогенных штаммов микроорганизмов (пробиотиков) соответствует 20–40% [40].

Поэтому обоснованным видится создание условий для увеличения числа собственных полезных анаэробных бактерий и уменьшения популяции потенциально патогенных микроорганизмов. С этой целью должны использоваться пребиотические средства (фруктоолигосахариды, инулин, галактоолигосахариды, лактитол, лактулоза и др.) [36].

Пребиотики — неперевариваемые ингредиенты пищи, которые способствуют улучшению здоровья за счет избирательной стимуляции роста и/или метаболической активности одной или нескольких групп бактерий, обитающих в толстой кишке [22, 40–42]. Эксперты в области микробиологии, питания и клинических исследований Международной научной ассоциации про- и пребиотиков определили пребиотик как субстрат, который избирательно используется кишечными микроорганизмами [29].

Пребиотики должны соответствовать трем критериям: 1) быть устойчивыми к кислой среде желудка, гидролизу ферментами и кишечной абсорбции; 2) поддаваться ферментации кишечной микробиотой; 3) селективно стимулировать рост и активность кишечных микроорганизмов, связанных с поддержанием здоровья человека [29, 41, 43]. Доказано положительное влияние пребиотиков на течение различных заболеваний, в частности функциональных нарушений в работе желудочно-кишечного тракта (запор, диарея, кишечная колика), ожирения, респираторных и аллергических заболеваний [41, 44, 45].

С учетом изложенного в дальнейшем изучении нуждается влияние пребиотиков на формирование и течение вторичной гипероксалурии. С этой целью необходимы исследования состояния кишечного микробиоценоза больного с гипероксалурией в динамике, до и после применения пребиотических препаратов.

Роль *Oxalobacter formigenes* в коррекции вторичной гипероксалурии

С учетом способности *O. formigenes* снижать абсорбцию оксалатов в просвете кишечника с дальнейшим снижением их концентрации в плазме и моче перспективным видится возможность включения *O. formigenes* в пробиотические препараты [46, 47]. Однако до сих пор остаются неясными взаимодействия *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus* spp. с популяцией *O. formigenes*. Доказательство возможного симбиотического влияния этих микроорганизмов может послужить созданию мультивидового пробиотика, содержащего штаммы указанных бактерий [48].

В экспериментальных исследованиях показано снижение экскреции оксалата с мочой при использовании в качестве пробиотика *O. formigenes* [49, 50]. Противоречивые данные относительно эффективности пробиотиков, низкой приживаемости экзогенных штаммов микроорганизмов обуславливают интерес к исследованиям по выделению *O. formigenes* из собственных фекалий пациента с гипероксалурией с последующим созданием на его основе пробиотического препарата, содержащего собственный штамм этой бактерии [36].

В настоящее время ключевым элементом в терапии вторичной гипероксалурии является соблю-

дение гипооксалатной диеты. Ввиду того что экзогенный алиментарный оксалат служит субстратом для *O. formigenes*, остается открытым вопрос о влиянии гипооксалатной диеты на популяцию *O. formigenes*, как и других метаболизирующих оксалат микроорганизмов в кишечнике [24]. С учетом имеющихся в литературе данных об эффективности применения пребиотических препаратов для увеличения числа собственных полезных анаэробных бактерий представляется возможным поддержать колонизацию *O. formigenes* путем применения пребиотиков [36].

Заключение

В настоящее время микрофлоре кишечника уделяется особое место в патогенезе вторичной гипероксалурии. Способность некоторых представителей кишечной микрофлоры предотвращать развитие вторичной гипероксалурии (прежде всего *O. formigenes*, бактерии рода *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*) обуславливает интерес к новому подходу к терапии пациентов с избыточной мочевиной экскрецией оксалата — назначению пробиотиков. С этой целью оптимальным может быть использование пробиотических микроорганизмов с оксалатдеградирующей активностью на уровне кишечника. Кроме того, необходимо поддержание стабильного состава кишечной микрофлоры путем использования пребиотиков.

Дальнейшее исследование роли кишечных бактерий в предупреждении вторичной гипероксалурии у детей расширит наши знания о микробиоме кишечника и откроет новые перспективы относительно оптимизации тактики ведения пациентов путем назначения биопрепаратов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Юрьева Э.А., Длин В.В., Новикова Н.Н., Воздвиженская Е.С., Харабадзе М.Н., Князева Д.П. Обменные нефропатии у детей: причины развития, клинико-лабораторные проявления. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 61(2): 28–34. [Yur'yeva E.A., Dlin V.V., Novikova N.N., Vozdvizhenskaya E.S., Kharabadze M.N., Knyazeva D.P. Metabolic nephropathies in children: causes of development, clinical and laboratory manifestations. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2016; 61(2): 28–34. (in Russ.)]
2. Длин В.В., Османов И.М. Дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией. Эффективная фармакология 2013; 4(42): 8–16. [Dlin V.V., Osmanov I.M. Dysmetabolic nephropathy with oxalate-calcium crystalluria. Jefferktivnaya farmakologiya 2013; 4(42): 8–16. (in Russ.)]
3. Степаненко В.М. Клинико-лабораторная характеристика обменной нефропатии у детей. Курортная медицина 2017; 3:150–157. [Stepanenko V.M. Clinical and laboratory characteristics of metabolic nephropathy in children. Kurortnaya meditsina 2017; 3:150–157. (in Russ.)]
4. Аверьянова Н.И., Балуева Л.Г., Иванова Н.В., Рудавина Т.И. Нарушения обмена щавелевой кислоты у детей. Современные проблемы науки и образования 2015; 3: 174–179. [Aver'yanova N.I., Baluyeva L.G., Ivanova N.V., Rudavina T.I. Disorders of oxalic acid metabolism in children. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya 2015; 3: 174–179. (in Russ.)]
5. Юрьева Э.А., Морозов С.Л. Дисметаболические нефропатии у детей. Практика педиатра. 2017; 4: 34–38. [Yur'yeva E.A., Morozov S.L. Dysmetabolic nephropathies in children. Praktika pediatri. 2017; 4: 34–38. (in Russ.)]
6. Длин В.В., Османов И.М., Чугунова О.Л. Инфекция мочевой системы у детей: Руководство для врачей. Под ред. В.В. Длин, И.М. Османова, О.Л. Чугуновой (сост. С.Л. Морозов). 2-е изд., доп. М.: Оверлей, 2017. [Dlin V.V., Osmanov I.M., Chugunova O.L. Urinary infection in children: a guide for physicians. Ed. V.V. Dlin, I.M. Osmanov, O.L. Chugunova (comp. S.L. Morozov). 2nd ed., suppl. M.: Overlei, 2017. (in Russ.)]
7. Suryavanshi M.V., Bhute S.S., Jadhav S.D., Bhatia M.S., Gune R.P., Shouche Y.S. Hyperoxaluria leads to dysbiosis and drives selective enrichment of oxalate metabolizing bacterial species in recurrent kidney stone endures. Scientific Reports 2016; 6: 1–15
8. Mehta M., Nazzal L. The role of the microbiome in kidney stone formation. Int J Surg 2016; 36: 607–612 DOI: 10.1016/j.ijssu.2016.11.024

9. Miller A.W., Oakeson K.F., Dale C., Dearing M.D. Microbial community transplant results in increased and long-term oxalate degradation. *Microb Ecol* 2016; 72 (2): 470–478. DOI: 10.1007/s00248-016-0800-2
10. Zhao C., Yang H., Zhu X., Li Y., Wang N., Han S. et al. Oxalate-degrading enzyme recombined lactic acid bacteria strains reduce hyperoxaluria. *Urology* 2018; 113: 253.e1–253.e7. DOI: 10.1016/j.urology.2017.11.038
11. Cresci G., Bawden E. Gut microbiome: what we do and don't know. *Nutr Clin Pract* 2015; 30 (6): 734–746. DOI: 10.1177/0884533615609899
12. Milani C., Duranti S., Bottacini F., Casey E., Turrone F., Mahony J. et al. The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev* 2017; 81(4): 1–67. DOI: 10.1128/MMBR.00036-17
13. Assimos D.G. Oxalobacter formigenes-Associated Host Features and Microbial Community Structures Examined Using the American Gut Project. *J Urol* 2018; 199(4):888. DOI: 10.1016/j.juro.2018.01.037
14. Liu M., Koh H., Kurtz Z.D., Battaqlia T., PeBenito A., Li H. et al. Oxalobacter formigenes-associated host features and microbial community structures examined using the American Gut Project. *Microbiome* 2017; 5(1):108. DOI: 10.1186/s40168-017-0316-0
15. Sadaf H., Raza S., Hassan S. Role of gut microbiota against calcium oxalate. *Microb Pathog* 2017; 109: 287–291. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.06.009
16. Klimesova K., Whittamore J., Hatch M. Bifidobacterium animalis subsp. lactis decreases urinary oxalate excretion in a mouse model of primary hyperoxaluria. *Urolithiasis* 2015; 43(2): 107–117. DOI: 10.1007/s00240-014-0728-2
17. Sasikumar P., Gomathi S., Anbazhagan K., Abhishek A., Paul E., Vasudevan V. et al. Recombinant Lactobacillus plantarum expressing and secreting heterologous oxalate decarboxylase prevents renal calcium oxalate stone deposition in experimental rats. *J Biomed Sci* 2014; 30: 86–99. DOI: 10.1186/s12929-014-0086-y
18. Рымашевский А.Н., Набока Ю.Л., Продеус А.П., Свирава Э.Г. Бактериальное приданое новорожденного. Смена парадигмы: нестерильность плода как норма. *Status Praesens. Педиатрия и неонатология* 2017; 2(41): 23–29. [Rymashevskiy A.N., Naboka Yu.L., Prodeus A.P., Svirava E.G. Bacterial dowry of the newborn. Paradigm shift: non-sterility of the fetus as the norm. *Status Praesens. Peditriya i neonatologiya* 2017; 2(41): 23–29. (in Russ.)]
19. Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Турти Т.В., Потехина Т.В. Кишечная микробиота у недоношенных детей — современное состояние проблемы. *Педиатрическая фармакология* 2015; 3(12): 296–303. [Belyayeva I.A., Bombardirova E.P., Turti T.V., Potekhina T.V. Intestinal microbiota in premature babies-the current state of the problem. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2015; 3(12): 296–303. (in Russ.)]
20. Moossavi S., Azad M.B. Origins of human milk microbiota: new evidence and arising questions. *Gut Microbes* 2019; 4: 1–10. DOI: 10.1080/19490976.2019.1667722
21. Turrone F., Milani C., Ferrario S., Lugli G.A., Mancabelli L., van Sinderen D. et al. Bifidobacteria and the infant gut: an example of co-evolution and natural selection. *Cell Mol Life Sci* 2018; 75(1): 103–118. DOI: 10.1007/s00018-017-2672-0
22. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С. Кишечная микробиота и использование пробиотиков в практике педиатра. Что нового? *Педиатрическая фармакология* 2015; 1(12): 38–45. [Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S. Intestinal microbiota and the use of probiotics in pediatrician practice. What's new? *Pediatricheskaya farmakologiya* 2015; 1(12): 38–45. (in Russ.)]
23. Donovan S.M. Introduction to the special focus issue on the impact of diet on gut microbiota composition and function and future opportunities for nutritional modulation of the gut microbiome to improve human health. *Gut Microbes* 2017; 8(2): 75–81. DOI: 10.1080/19490976.2017.1299309
24. Singh R.K., Chang H.W., Yan D., Lee K.M., Ucmak D., Wong K. et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med* 2017; 15(1): 73–90. DOI: 10.1186/s12967-017-1175-y
25. Lieske J.C. Probiotics for prevention of urinary stones. *Transl Med* 2017; 5(2): 1–8. DOI: 10.21037/atm.2016.11.86
26. Rodríguez J.M. Probiotics: from the lab to the consumer. *Nutr Hosp* 2015; 31: 33–47. DOI: 10.3305/nh.2015.31.sup1.8705
27. Shokryazdan P., Faseleh Jahromi M., Liang J.B., Ho Y.W. Probiotics: From Isolation to Application. *J Am Coll Nutr* 2017; 36(8): 666–676. DOI: 10.1080/07315724.2017.1337529
28. Brunser O. Probiotics: innocuousness, prevention and risks. *Rev Chil Pediatr* 2017; 88(4): 534–540. DOI: 10.4067/S0370-41062017000400015
29. Gibson G.R., Hutkins R., Sanders M.E., Prescott S.L., Reimer R.A., Salminen S.J. et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14(8): 491–502. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.75
30. Markowiak P., Śliżewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients* 2017; 9(9): 1021–1051. DOI: 10.3390/nu9091021
31. Matsuda K. PCR-Based detection methods for single-nucleotide polymorphism or mutation: real-time PCR and its substantial contribution toward technological refinement. *Adv Clin Chem* 2017; 80: 45–72. DOI: 10.1016/bs.acc.2016.11.002
32. Krawczyk B., Kur J., Stojowska-Swedrzyńska K., Spibida M. Principles and applications of ligation mediated PCR methods for DNA-based typing of microbial organisms. *Acta Biochim Pol* 2016; 17; 63(1): 39–52. DOI: 10.18388/abp.2015_1192
33. Garofalo C., Bancalari E., Milanovic V., Cardinali F., Osimani A., Savo Sardaro M. L. et al. Study of the bacterial diversity of foods: PCR-DGGE versus LH-PCR. *Int J Food Microbiol* 2017; 2: 24–36. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2016.11.008
34. Padilha M., Villarreal Morales M.L., Silva Vieira A.D., Maia Costa M.G., Isay Saad S.M. A prebiotic mixture improved Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium animalis gastrointestinal in vitro resistance in petit-suisse. *Food Funct* 2016; 7(5): 2312–2319. DOI: 10.1039/c5fo01592h
35. Cherdyntseva T.A., Kotova I.B., Netrusov A.I. The isolation, identification and analyses of Lactobacillus genus bacteria with probiotic potential. *Adv Exp Med Biol* 2016; 897: 103–111. DOI: 10.1007/5584_2015_5008
36. Гасилина Т.В., Бельмер С.В. Коррекции нарушений кишечного микробиоценоза: значение метаболических пробиотиков. *Практика педиатра* 2016; 4: 53–58. [Gasilina T.V., Bel'mer S.V. Correction of intestinal microbiocenosis disorders: the value of metabolic probiotics. *Praktika peditra* 2016; 4: 53–58. (in Russ.)]
37. Di Cerbo A., Palmieri B., Aponte M., Morales-Medina J.C., Iannitti T. Mechanisms and therapeutic effectiveness of lactobacilli. *J Clin Pathol* 2016; 69(3): 187–203. DOI: 10.1136/jclinpath-2015-202976
38. Klimesova K., Whittamore J.M., Hatch M. Bifidobacterium animalis subsp. lactis decreases urinary oxalate excretion in a mouse model of primary hyperoxaluria. *Urolithiasis* 2015; 43(2): 107–117. DOI: 10.1007/s00240-014-0728-2
39. Sanders M.E. Probiotics and microbiota composition. *BMC Med* 2016; 14(1): 82–84. DOI: 10.1186/s12916-016-0629-z
40. Bindels L.B., Delzenne N.M., Cani P.D., Walter J. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 303–310. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.47

41. Orel R., Reberšak L. Clinical effects of prebiotics in pediatric population. *Indian Pediatr* 2016; 53(12): 1083–1089
42. Rasmussen H.E., Hamaker B.R. Prebiotics and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2017; 46(4): 783–795. DOI: 10.1016/j.gtc.2017.08.004
43. Holscher H.D. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes* 2017; 8(2): 172–184. DOI: 10.1080/19490976.2017.1290756
44. Singla V., Chakkaravarthi S. Applications of prebiotics in food industry: a review. *Food Sci Technol Int* 2017; 23(8): 649–667. DOI: 10.1177/1082013217721769
45. Wegh C.A.M., Schoterman M.H.C., Vaughan E.E., Belzer C., Benninga M.A. The effect of fiber and prebiotics on children's gastrointestinal disorders and microbiome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11(11): 1031–1045. DOI: 10.1080/17474124.2017.1359539
46. Herve V., Junier T., Bindschedler S., Verrecchia E., Junier P. Diversity and ecology of oxalotrophic bacteria. *World J Microbiol Biotechnol* 2016; 32(2): 28–36. DOI: 10.1007/s11274-015-1982-3
47. Arvans D., Jung Y.C., Antonopoulos D., Koval J., Granja I., Bashir M. et al. *Oxalobacter formigenes* – derived bioactive factors stimulate oxalate transport by intestinal epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(3): 876–887. DOI: 10.1681/ASN.2016020132
48. Turroni F., Milani C., Duranti S., Mancabelli L., Mangifesta M., Viappiani A. et al. Deciphering bifidobacterial-mediated metabolic interactions and their impact on gut microbiota by a multi-omics approach. *ISME J* 2016; 10(7): 1656–1668. DOI: 10.1038/ismej.2015.236
49. Jairath A., Parekh N., Otano N., Mishra S., Ganpule A., Sabinis R. et al. *Oxalobacter formigenes*: opening the door to probiotic therapy for the treatment of hyperoxaluria. *J Urol* 2015; 49(4): 334–337. DOI: 10.3109/21681805.2014.996251
50. Assimos D.G. *Oxalobacter formigenes*: opening the door to probiotic therapy for the treatment of hyperoxaluria. *J Urol* 2015; 194(2): 424–425. DOI: 10.1016/j.juro.2015.05.039

Поступила: 02.03.20

Received on: 2020.03.02

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.